

Distribución de tipos de paraproteínas en una muestra de enfermos con mieloma múltiple

Distribution of types of paraproteins in a sample of patients with multiple myeloma

Lic. Ada Amalia Arce-Hernández, DrC. Rinaldo Villaescusa-Blanco, Lic. Luz Mireya Morera-Barrios, Téc. Yamila Junco-González, Lic. Julio César Merlín-Linares, Dr. Luis Ramón-Rodríguez, Dr. Carlos Hernández-Padrón

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el mieloma múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por una proliferación monoclonal de inmunoglobulinas que representa aproximadamente el 15 % de las hemopatías malignas.

Métodos: se realizó un estudio de la distribución de las clases, sub clases y tipos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas en 285 enfermos con el diagnóstico de MM. Se emplearon tres métodos: electroforesis de proteínas en suero para la detección de la inmunoglobulina monoclonal o paraproteína, electroforesis de inmunofijación y doble inmunodifusión para identificar las clases, sub clases y tipo de cadenas ligeras.

Resultados: se encontraron 206 enfermos (72.28 %) con MM IgG; 73 (25.62 %) con MM IgA y 6 (2.1 %) con MM IgM. La distribución de sub clases de IgG fue: 130 casos (63.11 %) IgG1, 43 (20.87%) IgG2, 21 (10.19 %) IgG3 y 12 (5.83%) IgG4; y la de sub clases de IgA fue de 59 enfermos (80.82%) IgA1 y 14 (19.18 %) IgA2. Del total de enfermos 187 (65.61 %) mostraron cadenas ligeras tipo kappa y 98 (34.38 %) tipo lambda.

Conclusiones: los datos obtenidos en nuestro estudio permitieron identificar la frecuencia de distribución de las clases, subclases y cadenas ligeras en una muestra de enfermos con MM.

Palabras clave: IgG, IgA, IgM, kappa, lambda, mieloma múltiple.

ABSTRACT

Introduction: multiple mieloma (MM) is a disease characterized by a monoclonal proliferation of immunoglobulins representing approximately 15 % of malignant hemopathies.

Methods: the distribution of classes, subclasses and light chains of monoclonal immunoglobulins was studied in 285 patients with MM. Three methods were used: serum protein electrophoresis for the detection of monoclonal immunoglobulins or paraproteins, immunofixation electrophoresis and double immunodiffusion to identify classes, subclasses and light chain types.

Results: 206 patients (72.28 %) with IgG MM, 73 (25,62 %) with IgA MM, and 6 (2,1 %) with IgM MM were found. The distribution of IgG subclasses was: 130 cases (63,11 %) IgG1; 43 (20,87 %) IgG2; 21 (10,19 %) IgG3; and 12 (5,83 %) IgG4. Distribution of IgA subclasses was: 59 patients (80,82 %) IgA1 and 14 (19,18 %) IgA2; 187 patients (65,62 %) showed kappa light chains and 98 (34,38 %) were lambda.

Conclusions: the data obtained in our study allowed us to identify the frequency of distribution of classes, subclasses and light chains in a sample of patients with MM.

Key words: IgG, IgA, IgM, kappa, lambda, multiple myeloma.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por una proliferación monoclonal de inmunoglobulinas y representa alrededor del 15 % de las hemopatías malignas.¹ Para establecer la distribución de las clases y subclases de paraproteínas se han realizado diversos estudios con resultados que varían de un país a otro. En una investigación realizada en Chile para establecer la distribución de paraproteínas en 245 enfermos con MM se demostró: 51.8 % de IgG, 25.3 % de IgA, 1.2 % de IgM, 0.4 % de IgD, cadenas ligeras monoclonales libres 6.1 %; no se obtuvo información en el 15.1 % restante.² En cambio, un estudio en los Estados Unidos de América en 1 027 enfermos con diagnóstico inicial de MM mostró 52 % de MM IgG, 21 % de IgA, 2 % de IgD, 0.5 % de IgM, 16 % de cadenas ligeras monoclonales libres, 2 % biclonales y 6.5 % negativos.³

Se han encontrado diferencias en la distribución de subclases de IgG de un estudio a otro, aún dentro de un mismo país. Estudios realizados por un grupo de investigadores en Alemania evidenciaron una distribución del 75 % de IgG1, 16 % de IgG2, 6 % de IgG3 y 3 % de IgG4, mientras que otro grupo de trabajo en el mismo país obtuvo 68 % de IgG1, 13 % de IgG2, 16 % de IgG3 y 3 % de IgG4.^{4,5}

Teniendo en cuenta lo anterior y la inexistencia de datos en Cuba, se decidió realizar un estudio para conocer la distribución de las clases, subclases y tipo de cadenas ligeras en un grupo de enfermos con MM.

MÉTODOS

Se estudiaron 285 enfermos con el diagnóstico de MM provenientes del Servicio de Clínica de Adultos del Instituto de Hematología e Inmunología y de otros centros hospitalarios del país: 183 hombres (64.21 %) y 102 mujeres (35.79 %), con una edad promedio de 56 años y un rango de 20 a 84 años.

Las muestras de los enfermos se obtuvieron de sangre venosa por venipuntura y los sueros se conservaron a 20°C hasta su uso. Los sueros se estudiaron con el empleo de la electroforesis de proteínas para detectar la inmunoglobulina monoclonal.⁶ Mediante la electroforesis de inmunofijación y el método de doble inmunodifusión se identificaron las clases, subclases y tipos de cadenas ligeras de las paraproteínas.^{7,8}

RESULTADOS

La mayoría de los casos con MM se presentaron en los enfermos de edad más avanzada, con 81.7 % de los casos por encima de los 60 años de edad. Sólo el 1.7 % de los enfermos estaba por debajo de los 40 años de edad. La distribución por edades en el grupo de enfermos estudiados se muestra en la [tabla 1](#).

En la [tabla 2](#) se presenta la distribución de los enfermos con MM según la clase y tipo de cadena ligera.

La distribución de subclases de IgG entre los 206 enfermos con paraproteinemia de la clase IgG fue del 63.11 % de IgG1 (n = 130); 20.87 % de IgG2 (n = 43); 10.19 % de IgG3 (n = 21); y 5.83 % de IgG4 (n = 12). En relación con las subclases de IgA en los 73 enfermos con paraproteinemia IgA se demostró el 80.82 % de IgA1 (n = 59) y 19.18 % de IgA2 (n = 14).

DISCUSIÓN

Los datos sobre la distribución por edades señalan un aumento de la prevalencia de la enfermedad en las edades más avanzadas, como es ampliamente conocido.^{3,9} En esta casuística sólo el 1.7 % de los enfermos se encontraba por debajo de los 40 años, en contraste con el 81.7 % por encima de los 60 años. Se encontró predominio del sexo masculino, similar a lo reportado en la literatura.³

La distribución de las clases de paraproteínas mostró un mayor porcentaje de IgG seguido de una cifra menor de IgA y un porcentaje muy pequeño de IgM, resultados de IgG e IgA discretamente más elevados que los comunicados por otros autores.¹⁰ Es de destacar la baja frecuencia del MM IgM (2.1 %) que puede considerarse como un resultado esperado. Sin embargo, fue ligeramente superior a lo señalado por otros autores que han encontrado menos del 1 %.

El MM IgM es una enfermedad linfoproliferativa infrecuente que puede compartir algunas características clínicas con la macroglobulinemia de Waldenström (MW). Cuando en suero se detecta una paraproteína de la clase IgM el diagnóstico más probable es el de MW, por esto para el diagnóstico diferencial es necesario la evaluación citomorfológica, inmunofenotípica o genética.^{11 - 13} En la serie que analizamos no se incluyó ningún caso con MW.

En los últimos años se han desarrollado investigaciones que han sido enfocadas a la identificación de las alteraciones cromosómicas y su posible relación con el pronóstico en la evolución de la enfermedad.¹⁴ Dentro de las anomalías genéticas que se presentan en la mayoría de los MM se encuentran las translocaciones en las regiones variables de la cadena pesada (IgH) y ligera (IgL) de las inmunoglobulinas.¹⁴ Las translocaciones cromosómicas constituyen un evento temprano en el origen del MM, siendo las más frecuentes las del *locus* 14q32 de IgH y en los loci de Igè (2p12) e Igè (22q11) de IgL.¹⁵ Las translocaciones en el locus 14q32 de IgH son identificadas en aproximadamente el 73 % de los pacientes con MM, en el 48 % de las gammopatías monoclonales de significado incierto y en el 47 % de los MM asintomáticos, mientras que el 55-70 % se encuentran en MM intramedulares y el 70-80 % en MM extramedular.^{16,17}

La distribución de las cadenas ligeras en las inmunoglobulinas monoclonales mostró un predominio de las *kappas* sobre las *lambda*, similar a lo indicado por otros autores.³

Los resultados de distribución de las paraproteínas en relación con las subclases de IgG e IgA son comparables a los encontrados por otros autores^{5, 18} y contrastan con datos publicados que plantean una frecuencia mayor de IgG4 que la obtenida para la IgG2 e IgG3.¹⁹ Estos resultados contradictorios pudieran explicarse por la diversidad genética poblacional.

De todo lo antes expuesto se puede concluir que los datos obtenidos en este estudio permiten establecer una aproximación a la distribución de las clases, subclases y tipos de cadena ligera de las paraproteínas en los enfermos con MM en nuestro país, datos que pueden considerarse similares a los reportados internacionalmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046-60.
2. Conté G, Gastón M, Lois V, Cabrera ME, León A, García H, et al. Mieloma Múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida. Rev Méd Chile. 2007; 135(9):1111-7.
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings. 2003 Jan; 78(1):21-3.
4. Withold M, Rick W. An immunoblotting procedure following agarose gel electrophoresis for subclass typing of IgG paraproteins in human sera. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1993 Jan; 31(1):17-21.

5. Klouche M, Bradwell AR, Wilhelm D, Kirchner H. Subclass typing of IgG paraproteins by immunofixation electrophoresis. *Clin Chem*. 1995 Oct; 41(10):1475-9.
6. Durrum EL. Paper electrophoresis. En: Eleck RJ, Durrum EL, Zweig G (eds). *Paper chromatography and paper electrophoresis*. 2nd ed. New York:Academic. 1958;489-674.
7. D'Agostino LE, Marcuzzo GD. Immunofixation: complement of immunoelectrophoresis in the study of monoclonal immunoglobulins. *Acta Biochim Clin Latinoam*. 1987 dic; 21(4):477-82.
8. Ouchterlony O, Nilsson LA. Immunodiffusion and immunoelectrophoresis. En: Weir DM (ed). *Handbook of Experimental Immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1986; p.32.
9. Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, Colombi M, Chiobli O, Damilano I, et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood*. 1996 Feb; 87(3):912-8.
10. Bartl R. Monoclonal immunoglobulins. In: Bartl R, Wilma A, Lothar M, Thomas E, eds. *Clinical laboratory Diagnostics*. York: Deighton. 2001; 742-58.
11. Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Morice W, Aspitia AM, Ansell S et al. IgM multiple myeloma definition, prognosis and differentiation from Waldenström macroglobulinemia *Am J Hematol*. 2010 Nov; 85(11):853-5.
12. Vijay A, Gertz M. Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2007 Jun; 109(12):5096-103.
13. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al Genetic abnormalities and survival in myeloma multiple.: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 2007 Apr; 109(8):3489-95.
14. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene*. 2001; 20(40):5611-22.
15. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*. 2004; 64(4):1546-58.
16. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2002; 100 (4):1417-24.
17. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood*. 2002; 99(6):2185-91.

18. Fasullo FJ, Frische HA, Liu FJ, Hamilton RG. IgG heavy-chain subclasses typing of myeloma paraproteins by isoelectric focusing immunoblot analysis. Clin Chem. 1989;35:364-8.

19. Gharagozloo S, Khoshnoodi SRA, Shokri F. Distribution of immunoglobulin light and heavy chain and subclasses in paraproteins isolated from Iranian patients with multiple myeloma. Iran J Med Sci. 1996;21:105-11.

Recibido: Abril 25, 2012

Aceptado: Octubre 31, 2012

Lic. Ada Amalia Arce-Hernández.

Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334.

Email: rchematologia@infomed.sld.cu Website: <http://revhematologia.sld.cu>